

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-24072

(43)公開日 平成7年(1995)1月27日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 M 29/02
A 61 L 33/00

識別記号 庁内整理番号
9052-4C
B 7252-4C

F I

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平5-285749

(22)出願日 平成5年(1993)10月20日

(31)優先権主張番号 特願平5-132697

(32)優先日 平5(1993)5月10日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全9頁)

(71)出願人 000002130

住友電気工業株式会社

大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号

(72)発明者 金澤 進一

大阪府大阪市此花区島屋一丁目1番3号

住友電気工業株式会社大阪製作所内

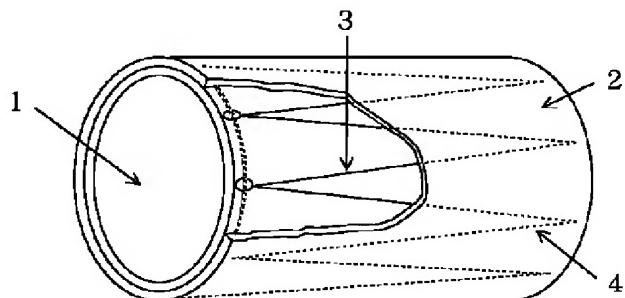
(74)代理人 弁理士 西川 繁明

(54)【発明の名称】ステント及びその製造方法

(57)【要約】

【目的】生体適合性、特に抗血栓性に優れ、再狭窄の危険の少ないステントを提供すること。

【構成】弹性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜からなる被覆層が設けられていることを特徴とするステント。弹性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体の管状膜を配置し、内面側及び外面側の管状膜相互間を部分的に熱融着させることを特徴とするステントの製造方法。管状膜相互間を熱可塑性樹脂を介して部分的に加熱・加圧接着させることを特徴とするステントの製造方法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 弹性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜からなる被覆層が設けられていることを特徴とするステント。

【請求項2】 弹性線材で構成された管状構造物が、弹性線材を屈曲及び接続して構成されたものであって、彈性的に圧縮した時、当初の内径より細径の通路に挿入可能で、かつ、弹性的復元力を解放した時、当初形状に復元可能なものである請求項1記載のステント。

【請求項3】 弹性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体の管状膜を配置し、内面側及び外面側の管状膜相互間を部分的に熱融着させることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項4】 弹性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体の管状膜を配置すると共に、これら管状膜間に四弗化エチレン樹脂よりも低融点の熱可塑性樹脂を配置し、四弗化エチレン樹脂の融点未満で熱可塑性樹脂の融点以上に加温した状態で、内面側及び外面側の管状膜相互間を部分的に加压接着させることを特徴とするステントの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体適合性に優れたステント及びステントの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ステントは、収縮した管腔部分を拡張したり、管腔内に解放通路を設けるための装置であり、疾病等によって狭窄した血管、尿管、消化管、気管等の管腔状器官・組織の流路再開、例えば動脈硬化性閉塞症における血流再開を目的として、臨床的に使用されている。

【0003】従来、ステントとして、弹性線材で構成された管状構造のもの（管状ステントまたはワイヤステント）が知られている。ステントの材質としては、ステンレス鋼ワイヤ等の金属線が好適に用いられ、これをコイル状またはジグザグ状等に屈曲及び接続して管状構造を形成している。このような構造の管状ステントは、圧縮して細長い形状にすることが可能である。

【0004】このようなステントとしては、例えば、多数の直線部分が互いに屈曲部により接続されてジグザグ構造の閉ループに形成されたワイヤからなるステント（特公平4-32662号公報）、一連の直線部分及び複数の屈曲部を含む円筒形状のヘビ状形態に形成されたワイヤからなるステント（特開昭63-230158号公報）、複数個のワイヤの各端部を互いに溶接してなる管状ステント2個以上を柔軟なヒンジ部で接合した間接接合型ステント（特開平3-151983号公報）、ウズ巻バネからなるステント（米国特許第4, 553, 545号明細書）、コイル状に形成した熱記憶合金からなるステントなどが提案されている。

【0005】ステントの適用方法としては、例えば、ステントを圧縮した状態でカテーテル先端に取り付け、経皮的に血管などの管腔内に挿入して患部付近に運搬し、次いで、カテーテル先端から管腔内の狭窄部位に遊離させ、ステント自身の弹性的復元力によって形状を復元し、それによって狭窄部位の内径を拡張して、流路再開を行う方法、あるいは、カテーテル先端にステントと共に取り付けたバルーンを膨張させ、それによって圧縮されたステントを拡張させる方法がある。

10 【0006】ステントによる治療法は、同様の症例で施行される代替管の移植外科手術のような外科的切開手術が不要で、簡易な非侵襲的治療法である。また、ステントによる治療法は、バルーン、ナイフまたはカッター等をカテーテル先端に取り付けて行う経皮的管形成術に比して、効果が確実で、しかも安全性に問題がない。そこで、近年、特に血管系において、ステントの使用例が多く報告されている。

【0007】ところで、従来のステントは、弹性的復元力または拡張後の形状維持力が必要なことから、ステン

20 レス鋼ワイヤ等の金属線をコイル状またはジグザグ状に屈曲加工したもの、あるいはこれらの金属線と接続用プラスチック糸で構成されたものであるため、生体適合性に乏しいという問題がある。このような構造のステントを、例えば、血管系で使用する際には、折角確保した血流路が金属の高い血栓性によって血栓閉塞を引き起こし、ごく初期の開存しか得られないか、あるいは血栓性の低い部位での使用に適用範囲が限られるなどの問題があった。また、元々治療対象となる管腔状器官は、ガンや動脈硬化などの原因でその管腔組織が異常に内腔側に

30 増殖・膨張する症状を持っている。したがって、ステントにより管腔を拡張しても、ステントを構成する金属線の隙間から管腔組織が増殖・膨張して再び閉塞してしまうという問題があった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生体適合性、特に抗血栓性に優れ、再狭窄の危険の少ないステントを提供することにある。本発明者は、前記従来技術の問題点を克服するために鋭意研究した結果、弹性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜からなる被覆層を設けることにより、抗血栓性に優れ、しかも管腔組織の増殖・膨張による管腔の再閉塞が抑制されるなど、優れた特性を有するステントの得られることを見出した。

【0009】四弗化エチレン樹脂多孔質体は、その優れた生体適合性から、人工血管等の医療材料として使用されている。本発明では、これを金属線等の弹性線材で構成された管状構造物の内外面に配置することにより、弹性線材を生体より遮断し、従来得られなかつた抗血栓性等の生体適合性をステントに付与し、しかも再狭窄の危険を少なくすることに成功した。

【0010】また、内面側及び外面側の四弗化工チレン樹脂多孔質体膜の相互間を部分的に熱融着させることにより、弾性線材で構成された管状構造物の圧縮折り畳みの自由度を保持することができる。多孔質体膜相互間を、四弗化工チレン樹脂よりも低融点の熱可塑性樹脂を用いて接着してもよい。本発明は、これらの知見に基づいて完成するに至ったものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】かくして、本発明によれば、弾性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化工チレン樹脂多孔質体膜からなる被覆層が設けられていることを特徴とするステントが提供される。

【0012】また、本発明によれば、弾性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化工チレン樹脂多孔質体の管状膜を配置し、内面側及び外面側の管状膜相互間を部分的に熱融着させることを特徴とするステントの製造方法が提供される。さらに、本発明によれば、弾性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化工チレン樹脂多孔質体の管状膜を配置すると共に、これら管状膜間に四弗化工チレン樹脂よりも低融点の熱可塑性樹脂を配置し、四弗化工チレン樹脂の融点未満で熱可塑性樹脂の融点以上に加温した状態で、内面側及び外面側の管状膜相互間を部分的に加压接着させることを特徴とするステントの製造方法が提供される。

【0013】以下、本発明について詳述する。本発明で使用する弾性線材で構成された管状構造物としては、特に限定されず、例えば、従来から知られている金属線を主とした管状ステントを使用することができる。弾性線材で構成された管状構造物は、弾性線材を屈曲及び接続して構成されたものであって、弾性的に圧縮した時、当初の内径より細径の通路に挿入可能で、かつ、弾性的復元力を解放した時、当初形状に復元可能なものであることが好ましい。

【0014】このような管状構造物は、弾性線材をコイル状またはジグザグ状等に屈曲及び接続して、管状構造を形成することにより作成することができる。その具体例としては、図2に示すような構造のものを挙げることができる。即ち、ステンレス線(9)をジグザグに折り曲げて円筒状にし、円筒状の両端の各折り曲げ部分に輪(10)を形成して、その輪の中にステンレスコイル管(8)を円状に配置して管状構造物を作成する。図1は、図2の管状構造物(3)を四弗化工チレン樹脂多孔質体膜(1)及び(2)で被覆した構造のステントの模式図である。図5に示すように、ステンレス線(4)をコイル状に卷いて管状構造を形成してもよい。このような構造の管状構造物は、変形させ、当初内径よりも細径の通路に挿入することができる。

【0015】弾性線材の材質としては、本発明品の製造工程において、四弗化工チレン樹脂多孔質体をその融点以上に加熱融着させることから、四弗化工チレン樹脂の

融点付近の温度において溶融切断等の起こらない材質のものが好ましい。また、ステントには、弾性的復元力及び形状維持力が必要である。したがって、弾性線材としては、ステンレス鋼、タンクスチン、プラチナ等の金属線、炭素繊維複合線を主として、これらを管状に構成する目的で使用されうる接続線も、金属線及び四弗化工チレン樹脂糸を使用することが望ましい。

【0016】本発明で使用される四弗化工チレン樹脂多孔質体膜は、例えば、特公昭42-13560号公報に記載の方法により製造することができる。即ち、先ず、

10 四弗化工チレンの未焼結粉末に液状潤滑剤を混和し、押出・圧延によりチューブ状またはシート状に予備成形する。この成形体から液状潤滑剤を除去し、または除去することなく、少なくとも一軸方向に延伸すると未焼結の多孔質体が膜状で得られる。この多孔質体を収縮しないように固定した状態で、四弗化工チレン樹脂の融点である327°C以上に加熱して、延伸した構造を焼結・固定すると、強度の向上した焼結品が得られる。

【0017】四弗化工チレン樹脂多孔質体膜は、その材質に由来する無毒性、生体内非分解性、抗血栓性等の生体適合性に加え、微小な結節とそれを連結する細い繊維からなる微細な多孔質体構造によって、十分な強度と可撓性を有している。したがって、四弗化工チレン樹脂多孔質体膜は、ステントによる治療において、カテーテル内腔へのステント圧縮挿入の際に、弾性線材からなる管状構造物の形状変化に追随し、しかも、その弾性的復元力を妨げない。

【0018】カテーテル内腔へのステント圧縮挿入を考慮すると、本発明品を構成する四弗化工チレン樹脂多孔質体膜は、力学的特性を満足する範囲内で、十分に薄くする必要がある。あまり厚い多孔質体膜を被覆すると、ステントをカテーテル内腔へ圧縮挿入することが困難になる。本発明者の検討では、弾性線材による管状構造物の形状・径によっても異なるが、内外面ともに膜厚50μm以下とすることが好ましく、さらに膜厚30μm以下とすることがより好ましい。しかし、一般に膜厚20μm以下となると製造上困難な上、力学的強度が低く圧縮拡張に耐えられなくなるため、実質上、膜厚は25～50μmの範囲が最適となる。

【0019】四弗化工チレン樹脂多孔質体の多孔質構造は、前述のように可撓性の点で重要である。延伸倍率が小さく、気孔率の低過ぎる多孔質体は、固くて使い難い。しかし、逆に、延伸倍率が大きく、気孔率の高過ぎる多孔質体は、強度が十分ではなく、弾性線材を生体から遮断することが困難となる。本発明者の検討では、孔径が0.2μm～1μmの範囲で、バブルポイントが0.03～3.0kg/cm²の範囲の四弗化工チレン樹脂多孔質体が好ましい。

【0020】従来の金属線で構成された管状ステントを用いて、例えば、狭窄した血管内面を押し広げると、強

度の低下した患部や柔軟な血栓では、金属線が血管壁に食い込んで破ったり、血栓中に潜り込んでしまい、血流路を回復できない場合があった。これに対して、本発明のステントでは、外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜によって、面状に狭窄部位を押し広げるため、このような問題が生じない。また、金属線のみのステントでは、患部に存在した血栓が回復した流路の内面に必ず残るが、本発明のステントでは、外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜によって、血栓が周辺に押し付けられて流路から完全になくなってしまう。

【0021】弾性線材からなる管状構造の内外面を多孔質体膜で遮断した本発明のステントは、生体内において血流や細胞の浸潤を防止することも可能である。例えば、悪性新生物、癌の治療において、患部に対する血管分岐部に本発明品を挿入することで血流を遮断し、癌の壊死・発育の抑制を図ったり、癌細胞の流出を阻害して転移を防止する等の治療に使用することが可能である。

【0022】本発明で使用する四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の多孔質構造は、生体細胞の通過を遮断する孔径とすることが好ましい。本発明者の検討では、繊維長で平均 $15\mu\text{m}$ 以下、バブルポイントで $0.3\text{kg}/\text{cm}^2$ 以上の多孔質体膜を使用することにより、細胞浸潤を遮断することが可能であり、このような遮断を目的とするステント治療においては、このような物性を有する四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を使用することが好ましい。

【0023】四弗化エチレン樹脂の抗血栓性をより有效地に発揮させるために、ステントの内面は、血流の乱れを生じる皺や弛みのない滑らかな面にすることが望ましい。このため、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜は、管状構造物と一体化する際に、形状に応じて伸びてフィットし易い二軸延伸された未焼結品あるいは半焼結品を使用することが望ましい。二軸延伸された半焼結品は、例えば、配管等のシール材として利用されているグレードのものである。四弗化エチレン樹脂ファインパウダーは、 347°C に融点ピークを持ち、これを焼結体とすると 327°C に融点ピークをもつ。したがって、半焼結品は、特性として原料である四弗化エチレン樹脂ファインパウダーの 347°C の融点ピークを部分的に持つ点で、完全焼結体と区別される。

【0024】本発明のステントを製造するには、弾性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、チューブ状に成形した四弗化エチレン樹脂多孔質体膜（管状膜）を配置する。次に、四弗化エチレン樹脂の融点より高い温度に加熱した金属体にて、内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を挟み込み、熱融着させる。この場合、ステントの内径によっては、加熱した金属体を内腔に挿入することが困難な場合があるが、そのような場合には、管状構造物の内径と同径の金属棒を挿入し、外側から加熱した金属体を押しつけることで、内面の金属棒と外面

の加熱金属体の間で内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を挟み込み、熱融着させることが可能である。

【0025】この熱融着による一体化は、内外両面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の全面に行ってもよいが、熱融着により多孔質構造が無孔化し、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の可撓性が減少する。また、全面融着は、管状構造物の圧縮折り畳みの自由度を減少させ、ステントのカテーテルへの圧縮挿入性を低下させる。

【0026】このため、内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の熱融着は、部分的に行うことが望ましい。具体的には、例えば、水玉模様あるいは本かの線状に熱融着部分を設けると、上記のような問題を回避することができる。また、管状構造物の変形に対する自由度を保持するためには、管状構造物が四弗化エチレン樹脂多孔質体膜間にない部分で、これらの部分接着を行う方がより有効である。熱融着では、完全に焼結された多孔質体膜よりも、未焼結品を用いた方が、高い接着力を得ることができる。この点でも、本発明に使用される四弗化エチレン樹脂多孔質体膜は、半焼結品または未焼結品が好ましい。

【0027】本発明のステントを製造する他の方法としては、内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を、接着剤として熱可塑性樹脂を用い、加熱・加圧して接着させる方法がある。具体的には、弾性線材で構成された管状構造物の内面及び外面に、四弗化エチレン樹脂多孔質体の管状膜を配置すると共に、これら2つの管状膜間に四弗化エチレン樹脂よりも低融点の熱可塑性樹脂を配置し、四弗化エチレン樹脂の融点未満で熱可塑性樹脂の融点以上に加温した状態で、内面側及び外側の管状膜相互間を部分的に加圧接着させる。

【0028】熱可塑性樹脂としては、ポリプロピレン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、アイオノマーなどのヒートシール型の接着剤（シーラント）等があり、通常、フィルムや不織布などの層状のものを弾性線材で構成された管状構造物の所要箇所に巻き付けて、2つの管状膜の間に配置することが好ましい。例えば、金属線管状構造物の所要箇所にポリプロピレン不織布を帶状に巻き付け、その内外面に四弗化エチレン樹脂多孔質体の管状膜を配置する。

【0029】この熱可塑性樹脂を用いた接着法によれば、四弗化エチレン樹脂の融点よりも低い温度で管状膜相互間を接着させることができるために、内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜相互間を部分的に熱融着させる方法と比較して、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の変形やピンホール発生などのおそれがない。また、四弗化エチレン樹脂多孔質体は、完全焼成物よりも半焼成物の方が細胞等に対するバリヤ性に優れているが、この接着法によれば、接着部分の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜が焼成されることがない。さらに、架橋型の接着剤は、生体適合性に難があるが、ポリオレフィン等の熱可塑性樹

脂を用いると、そのような問題はない。

【0030】本発明のステントは、次のような特徴を有している。

(1) 無毒性、生体内非分解性、抗血栓性等の生体適合性に優れる。

(2) 管腔内面を四弗化エチレン樹脂多孔質体膜により面状で押し広げるため、血栓が、再開通した血流路内に残らない。

(3) 癌治療など、血流・細胞の遮断目的に使用できる。

(4) 四弗化エチレン樹脂多孔質体の低摩擦性により、カテーテルへの挿入が容易である。

これらの特徴により、本発明品は、生体適合性、適用範囲、作業性が著しく改善されたものであり、ステントによる治療の有効性をさらに高めることができ、血管などの狭窄内腔の良好な再開通を実現することができる。

【0031】

【実施例】以下、本発明について、実施例及び比較例を挙げて具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例のみに限定されるものではない。

【0032】なお、物性の測定方法は以下の通りである。

〈バブルポイント〉四弗化エチレン樹脂多孔質体膜をイソプロピルアルコールに含浸し、膜の孔内をイソプロピルアルコールで充満した後、膜の一方の面より徐々に空気圧を負荷したときに、初めて反対面から気泡が出てくるときの圧力。

〈開存率〉ステントを動物の血管内に配置し、ある一定期間生かした後の、その時点で血流が認められたステントの本数の、配置したステント全数に対する比率。

〈形成血栓厚み〉ステントを動物に移植し、ある一定期間生かした後に取り出したステントをホルマリン固定後、臨界点乾燥を施し、走査型電子顕微鏡で、長軸方向に切断した断面の内面に付着した血栓層を測定した平均値。

〈焼成度〉四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を示差走査熱量計にて10°C/分の昇温速度にて融点解析し、347°Cの時点での吸熱ピークのないものを完全焼成、あるものを半焼成、半焼成のうち、融点ピークが345°C以下のものを未焼成とした。

【0033】[実施例1] 0.35mmφのステンレス線(9)の両端をつないで円状にし、その接続部に内外径0.35mm、0.4mmφのステンレス管で被覆し補強したものを、2.5cm間隔でジグザグに16回折り曲げて、両端に各8ヶの折り曲げ部分が並ぶ図2に示すような円筒状にした。折り曲げ部は、図2のように0.2mmφほどの円(10)を形成するように曲げ、この円内を通って、両端それぞれの折り曲げ部先端をつなぐ円状にステンレスコイル管(8)を配置した。ステンレスコイル管としては、80μm線を隙間なくコイル

状に巻き、0.4mmφの円筒状にしたもの用い、全体として、長さ1cm、内径10mmφの金属線からなる管状構造物(3)を作製した。

【0034】四弗化エチレン樹脂多孔質体膜として、バブルポイント1.3kg/cm²、厚み30μmの未焼結品シート(住友電工社製ポアフロン・メンブレンフィルターUP-020-40)を使用し、折り返した端部を熱融着させた後、熱融着による接着部が内面になるよう内外面を反転させて、9mmφのチューブ状にした。

【0035】次に、金属線管状構造物を、内径5mmφ、外径7mmφの管の内腔に圧縮挿入しておき、この管の外に、用意した四弗化エチレン樹脂多孔質体チューブを配置し、ここから金属線管状構造物を挿入した管のみを抜き去ることで、金属線管状構造物の外面に四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を被覆した。四弗化エチレン樹脂多孔質体チューブは、金属線管状構造物より十分長くしておいて、図3に示すように、この余分な部分を金属線管状構造物の内腔に折り込んで反対の端部より出し

20 (7)、その端部(6)で金属線管状構造物の内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体を熱融着した。

【0036】このようにして得られた四弗化エチレン樹脂多孔質体膜(1、2)で内外面を被覆した金属線管状構造物(3)の内腔に、外径10mmφのステンレス丸棒を挿入し、図4のように金属線管状構造物の2本の支柱(4)とステンレスコイル管で成す16個の三角形の各重心付近に、500°Cに加熱した1mmφの円柱の端部を押し付け、内外の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を点接着(5)して、長さ2cm、内径10mmφのステントを作製した。

【0037】[実施例2] 実施例1と同じステンレス線を、1.5mmピッチで内径2mm、長さ1cmのコイル状に卷いたものを金属線管状構造物とし、実施例1と同じ四弗化エチレン樹脂多孔質体未焼結品シートを内径1.8mmφのチューブ状に成形したものを四弗化エチレン樹脂多孔質体管状膜として、実施例1同様にして金属線管状構造物に被覆した。次いで、2mmφのステンレス丸棒を挿入して、金属線管状構造物のコイルと同じピッチで、金属線と重ならないように0.35mmφの40ステンレス線を外周に巻き付けた後に、350°Cに加熱した35mmφガラス管円筒加熱炉に炉内滞在時間2分間の条件で加熱した。外周に巻いたステンレス線及び内腔のステンレス丸棒を除去し、図5に示すような長さ1cm、内径2mmφのステントを作製した。

【0038】[実施例3] 四弗化エチレン樹脂多孔質体膜として、バブルポイント1.3kg/cm²、厚み80μmの四弗化エチレン樹脂多孔質体未焼結品シート(住友電工社製ポアフロン・メンブレンフィルターUP-020-80)を使用したこと以外は、実施例1と同様にしてステントを作成した。

【0039】[実施例4] 四弗化エチレン樹脂多孔質体膜として、バブルポイント0.33 kg/cm²、厚み50 μmの四弗化エチレン樹脂多孔質体完全焼結品シート（住友電工社製ポアフロンメンブレンフィルターWP-100-50）を使用したこと以外は、実施例1と同様にしてステントを作成した。

【0040】[実施例5] 四弗化エチレン樹脂多孔質体膜として、バブルポイント0.18 kg/cm²、厚み50 μmの四弗化エチレン樹脂多孔質体完全焼結品シート（住友電工社製ポアフロンメンブレンフィルターWP-300-50）を使用したこと以外は、実施例2と同様にしてステントを作成した。

【0041】[実施例6] 実施例1と同様に金属線管状構造物の周間に、図4の内外の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の接着部分を含む円筒帶状にポリプロピレン不織布（三井石油化学工業社製シンテックスPS-108）を巻き付け、その内外面に四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を配置して、1 mmの円柱の端部を200°Cに加熱したこと以外は、実施例1と同様にして、ポリプロピレン不織布を介して内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を接着した構造のステントを作成した。

【0042】[比較例1] 実施例1で使用した金属線管状構造物を管状ステントとした。

【比較例2】実施例2で使用した金属線管状構造物を管状ステントとした。

【0043】[比較例3] 実施例1で作製した四弗化エチレン樹脂多孔質体膜で内外面を被覆した金属線管状構造物の内腔に、外径10 mmのステンレス丸棒を挿入し、350°C恒温槽に10分間入れることで、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を完全焼結したものと比較例3とした。

【0044】[比較例4] 実施例1で金属線管状構造物の外側に四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を被覆した状態で両端の長さをそろえ、金属線管状構造物の外面にのみ四弗化エチレン樹脂多孔質体を被覆したものを比較例4とした。

【0045】[比較例5] 実施例2で金属線管状構造物の外側に四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を被覆した状態で両端の長さを切りそろえ、金属線管状構造物の外面にのみ四弗化エチレン樹脂多孔質体を被覆したものを比較例5とした。

【0046】〈圧縮挿入性評価〉各実施例及び比較例で得られたステントについて、圧縮挿入性を比較した。具体的には、ステントを径の違うFEPチューブ内腔に挿入して行き、挿入可能な最小内径を求めた。

【0047】同じ金属線管状構造物を用いた実施例1、3、4及び6と比較例1、3及び4のステントうち、実施例1及び6と比較例1及び4のものは、内径2 mmと同じで、四弗化エチレン樹脂多孔質体層による圧縮性の低下はなかった。実施例3のステントは、4 mm、

実施例4は、3 mmと若干圧縮挿入性が低下したが、ステントとしての使用において問題はないと考えられる。比較例3のステントは、内外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜と金属線管状構造物が強固に固定されており、5 mmと限度で多少圧縮挿入性に難があった。

【0048】また、元の内径が2 mmの実施例2と比較例2及び5のステントは、内径1.2 mmまでと差はなかったが、実施例5のものについては、1.5 mmと若干圧縮挿入性が低下した。

10 【0049】挿入可能な最小径の管に対する挿入・離脱後の形状復帰性（形状回復性）については、実施例1、2及び6と比較例1及び2のステントについては、20回挿入・離脱を繰り返しても全く元と変化はなかったが、実施例3及び4のものでは、挿入10回を越えるくらいから、四弗化エチレン樹脂多孔質体膜と金属線管状構造物の位置関係が微妙にずれだして、部分的に微小な皺が発生したが、構造が破壊することはなかった。

【0050】これらに対して、比較例3のステントは、1回の挿入で形状がいびつになり、また、一部の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜が破れた部分、金属線が四弗化エチレン樹脂多孔質体より露出した部分ができる。比較例4及び5のステントは、3~5回の挿入で両端部の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜が皺になり、金属端が露出して被覆しない部分ができる。

【0051】〈移植評価〉実施例2及び5と比較例2及び5のステントをそれぞれ、体重1.3~1.5 kgのウサギの頸動脈内に挿入移植を行った。先端にステントを予め内腔に挿入した外径1.5 mm、内径1.2 mmのFEPチューブを、頸動脈の移植部位の1 cm下流より血管内に挿入し、FEPチューブ内腔の他端より棒を挿入してステントを血管内に放出した。移植後5分、1時間、24時間、及び2週間後、生育後屠殺して、該ステントを取り出し、開存率を調査した後に、ホルマリン固定し、次いで臨界点乾燥を行い、走査型電子顕微鏡で、ステント内面の血栓形成状態、形成血栓厚みを観察・測定した。また、2週後のサンプルについては、病理組織標本を作製し、治癒状態について観察した。

【0052】移植評価の結果、比較例2及び5のステントは、移植後5分後すでに金属線周辺に活性化し偽足を伸ばす血小板の集積が見られ、1時間後には、形成血栓層の厚みが不均一で赤血球を含む赤色血栓が形成されたところも多数散見された。移植後1日でも血小板を含む安定しない血栓が部分的に観察され、開存率が示すように、閉塞するものもあった。移植2週後でもまだ赤色血栓は残存し、開存率は低下していた。病理組織標本の観察では、形成された血栓層も30~50 μmと厚く、器質化していない血栓層が多く見られた。特に、比較例2のものでは、ステンレス線のすぐ外側の血管内膜及び中膜に圧迫による壞死変性部が認められた。

50 【0053】それに対して、実施例2及び5のステント

11

は、開存率は良好で、全般的に形成血栓厚みは薄く均一であった。移植後5分では少量の血小板の付着が見られる程度で、1時間後には、血栓層の増加および活性状態が見られたが、1日後には既に血小板の少ないフィブリン様物質に覆われた安定な血栓層となっていた。2週後には、血栓層はほぼ器質化され、ステント両端部で血管内皮細胞の伸展が見られ、良好な治癒が行われていた。また、実施例5のものでは、四弗化工チレン樹脂多孔質体の多孔質内にステント外壁からの組織細胞の侵入が見られた。

【0054】〈埋植評価〉四弗化工チレン樹脂多孔質体膜で被覆しない比較例1及び2を除く各実施例及び比較例のステントの両端に栓をした状態で、ウサギの背皮下に埋植試験を行った。埋植後3週間で各ステントを取り出し、病理組織標本として組織の侵入性を観察した。

【0055】四弗化工チレン樹脂多孔質体膜のバブルポイントが $1.3\text{ kg}/\text{cm}^2$ の実施例1~3、6及び比較例3~5、及び被覆した四弗化工チレン樹脂多孔質体*

12

*膜のバブルポイントが $0.33\text{ kg}/\text{cm}^2$ の実施例4のステントでは、ステント内腔への組織侵入は全く認められなかつたが、比較例4及び5のものについては、四弗化工チレン樹脂多孔質体が若干収縮して、一部に膜が被覆しない部分が生じ、その隙間より内腔への組織侵入が起こっているサンプルもあった。

【0056】これに対して、四弗化工チレン樹脂多孔質体膜のバブルポイントが $0.18\text{ kg}/\text{cm}^2$ の実施例5のステントでは、好中球を中心とする細胞がステントの内腔及び四弗化工チレン樹脂多孔質体膜の多孔質内に散見され、一部に纖維芽細胞を中心とする組織の侵入が認められ、細胞の遮断性においては、実施例1~3、4及び6が優れている。以上の実施例及び比較例のステントの構造、圧縮挿入性評価、及び移植評価の結果を表1及び表2に一括して示す。

【0057】

【表1】

	実 施 例						比 較 例				
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5
内径 (mm)	10	2	10	10	2	10	10	2	10	10	2
内層PTFE厚 (μm)	30	30	80	50	50	30	無し	無し	30	無し	無し
外層PTFE厚 (μm)	30	30	80	50	50	30	無し	無し	30	30	30
BP (Kg/cm^2)	1.3	1.3	1.3	0.33	0.18	1.3	—	—	1.3	1.3	1.3
接着量 (%)	~20	~20	~20	~20	~20	~20	—	—	100	—	—
焼成度	半焼成	半焼成	半焼成	完全焼成	完全焼成	半焼成	無し	無し	完全焼成	半焼成	半焼成
最小挿入径 (mm)	2	1.2	4	3	1.5	2	2	1.2	5	2	1.2
形状復帰挿入回数	>20	>20	>20	>10	>10	>20	>20	>20	0	4	4
挿入による変形	変形無し	変形無し	変形無し	微小な皺	微小な皺	変形無し	変形無し	PTFE破れ	両端に皺	両端に皺	

【0058】

※ ※ 【表2】

13

14

		実施例		比較例	
		2	5	2	5
移植後5分	開存率(%)	100	100	100	100
	血栓厚み(μm)	~0	~0	5~30	5~30
	内面観察	少量の血小板付着	少量の血小板付着	血小板凝集部あり	血小板凝集部あり
移植後1時間	開存率(%)	100	100	100	83
	血栓厚み(μm)	5	5	30~50	30~50
	内面観察	薄い白色血栓	薄い白色血栓	赤色血栓を散見	赤色血栓を散見
移植後1日	開存率(%)	100	100	33	50
	血栓厚み(μm)	10~30	10~30	30~50	30~50
	内面観察	薄いフィブリン層	薄いフィブリン層	不均一な赤色血栓	一部に赤色血栓
移植後2週間	開存率(%)	100	100	33	50
	血栓厚み(μm)	10~30	20~30	30~50	30~50
	病理組織観察	両端部で内皮被覆	両端部で内皮被覆	一部に赤色血栓	薄いフィブリン層
	病理組織観察	外壁からの浸入無	外壁からの浸入有	血管中膜壊死部有	外壁からの浸入無

【0059】なお、表1～2中で示した構造・特性についての略語は、以下のことを示す。

- ・内径：ステントの内径。
- ・内層P T F E 厚：ステントの金属線管状構造物内面に被覆した四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の厚み。
- ・外層P T F E 厚：ステントの金属線管状構造物外面に被覆した四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の厚み。
- ・B P : 使用した四弗化エチレン樹脂多孔質体膜のバブルポイント。
- ・接着量：内外面に被覆した四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の全接触面積に対する、これらを接着した部分の面積の割合（百分率）。
- ・焼成度：ステントの四弗化エチレン樹脂多孔質体膜の焼成度。
- ・形状復帰挿入回数：元の状態に復帰可能な平均挿入回数。
- ・挿入による変形：挿入可能最小径に対する20回以内の挿入で発生するステントの形状及び形態の変化。

【0060】

* 【発明の効果】本発明のステントは、ステントのもつ手術の簡易性、確実な開存性に加え、四弗化エチレン樹脂多孔質体の材質がもつ抗血栓性を合わせ持つ。したがって、本発明のステントは、血管系における閉鎖性血管疾患や動脈瘤などにおける血管の再建に特に有効である。また、本発明のステントは、バブルポイント0.3kg/cm²以上の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を使用することにより、生体細胞の遮断が可能となり、癌による圧迫閉塞などの各種生体管に対する再建にも有効である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のステントの一例を示す模式図で、外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜層の一部を切りとった形状を示す。

【図2】本発明で使用する弾性線材からなる管状構造物の1例を示す模式図である。

【図3】本発明の製造方法の1例を示す模式図で、金属線管状構造物に四弗化エチレン樹脂多孔質体膜を被覆する工程を断面図で示す。

15

【図4】本発明の製造方法の1例を示す模式図で、最終段階を示す。

【図5】本発明のステントの1例を示す模式図で、その一部を切り取った形状を示す。

【符号の説明】

- 1：管状構造物内面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜層
- 2：管状構造物外面の四弗化エチレン樹脂多孔質体膜層
- 3：弾性線材からなる管状構造物
- 4：金属線管状構造物が膜に内包された部分（破線）

16

5：内外の四弗化エチレン樹脂多孔質体層の接着部分（斜線部）

6：加熱接着する部位（円内）

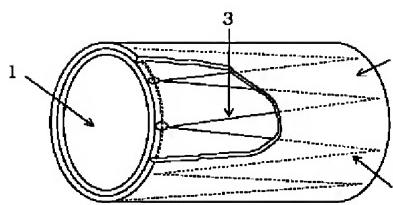
7：四弗化エチレン樹脂多孔質体チューブの反転して内側に折り込まれた部分

8：金属線の折り曲げ部に設けた輪をつなぐコイル状金属線（点線）

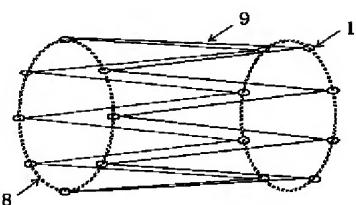
9：金属線

10：金属線の折り曲げ部に設けた輪

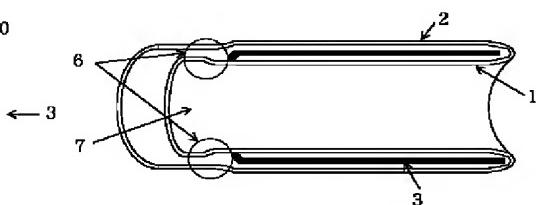
【図1】



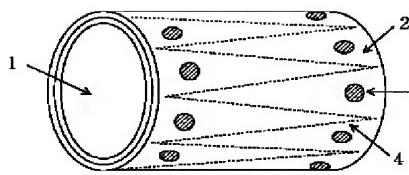
【図2】



【図3】



【図4】



【図5】

